

Aus dem Institut für Neuropathologie im Klinikum
Steglitz der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro

Die Abhängigkeit der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz des Gehirns vom arteriellen CO₂-Partialdruck

Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnärztin Ursula Sieber

aus Berlin

1972

Aus dem Institut für Neuropathologie im Klinikum

Steglitz der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro

Die Abhängigkeit der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz des Gehirns vom arteriellen CO₂-Partialdruck

Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnärztin Ursula Sieber

aus Berlin

Referent: Priv. Doz. Dr. F. Matakas

Korreferent: Prof. Dr. Hans-Ludwig Thron



Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 8.12.1972

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	3
3. Ergebnisse	5
3.1. Quantitative Blutanalyse	5
3.1.1. Normokapnie	5
3.1.2. Hypokapnie	7
3.1.3. Hyperkapnie	9
3.2. Abhängigkeitsgleichungen	11
3.2.1. Abhängigkeit des pH vom paCO_2	12
3.2.2. Abhängigkeit der AVD O ₂ vom paCO_2	13
3.2.3. Abhängigkeit der AVD O ₂ vom pH	14
3.3. EEG und EKG bei Hypo- und Hyperkapnie	15
3.3.1. Hypokapnie	15
3.3.2. Hyperkapnie	17
4. Diskussion	23
4.1. Abhängigkeit der AVD O ₂ vom arteriellen CO ₂ -Partialdruck	23
4.2. Abhängigkeit der zerebralen Durchblutung vom venösen Sauerstoffpartialdruck	26
4.3. EEG-Veränderungen	29
4.3.1. Hypokapnische EEG-Veränderungen	29
4.3.2. Hyperkapnische EEG-Veränderungen	32
4.4. Sauerstoffverbrauch bei wechselnden CO ₂ -Spannungen	34
4.4.1. O ₂ -Verbrauch bei Hypokapnie	36
4.4.2. O ₂ -Verbrauch bei Hyperkapnie	38
4.5. Veränderungen der zerebralen Durchblutung bei veränderten arteriellen CO ₂ -Partial- drucken	39
5. Zusammenfassung	42
6. Literaturverzeichnis	45

1. Einleitung

Sowohl beim Menschen als auch bei Versuchstieren ist eine Veränderung des arteriellen CO₂-Partialdrucks (Hypo- und Hyperkapnie) begleitet von Veränderungen der Gehirndurchblutung (Noell, Schneider 1944; Kety, Schmidt 1948; Wüllenweber 1965; Wollman 1968; Cervós-Navarro u.a. 1972), der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz des Gehirns (Noell, Schneider 1942; Opitz, Schneider 1950) und Veränderungen des Elektroencephalogramms (Meyer, Gotoh 1960; Otomo, Mikami 1965; Flügel 1966).

Der CO₂-Partialdruck im arteriellen Blut ist der entscheidende Faktor, der die Größe der Hirndurchblutung bestimmt (Noell, Schneider 1944; Kety, Schmidt 1946; Gotoh, Meyer 1965; Harper 1965; Otomo, Mikami 1965), während der Sauerstoffpartialdruck nur unter kritischen Bedingungen Einfluß auf die zerebrale Durchblutung hat (Noell 1944; Noell, Schneider 1944; Opitz, Schneider 1950; Hirsch 1969).

Diese Tatsachen weisen darauf hin, daß der CO₂-Partialdruck im Hirngewebe große Bedeutung für dessen Funktionsfähigkeit hat. Nachgewiesen ist dies klinisch bei Fällen mit chronischer Hyperkapnie, etwa im Falle pulmonaler Insuffizienz (Julich 1961; Otomo, Mikami 1965; Nagendra, Kohiyar 1968; Lamisse, Gautier, Kiffer, Rouzaud 1970).

Freilich ist Genaueres über die biochemische Wirkungsweise der Gewebshyperkapnie im Gehirn nicht bekannt.

Die strenge Korrelation zwischen arteriellem CO₂-Druck und Hirndurchblutung wirft die Frage auf, wie unter diesen Umständen bei gleichbleibendem arteriellen O₂-Druck eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gehirns gewährleistet ist. Die vorliegende Arbeit versucht, diesen Zusammenhang in einigen Details zu klären.

Im einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Faktoren beeinflussen die zerebrale Durchblutung bei Hypo- und Hyperkapnie?
- Welchen Einfluß hat die Hypo- bzw. Hyperkapnie auf den Sauerstoffverbrauch des Gehirns?
- Welche EEG-Veränderungen werden durch Hypo- und Hyperkapnie hervorgerufen?

2. Material und Methoden

Die Versuche wurden an 12 Katzen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 1690 g und 3520 g vorgenommen.

Zur Narkose wurde Pentobarbital (50 mg/kg Körpergewicht) i.m. injiziert. Die A. femoralis wurde bis in die Bauchaorta mit einem Polyäthylen-Katheter katheterisiert. Nach Tracheostomie und Relaxierung mit Alloferin (2 mg/kg Körpergewicht) i.a. wurden die Tiere intubiert und mit einer STARLING-Pumpe zunächst mit Raumluft, später mit wechselndem Gasgemisch aus O₂, CO₂ und N₂ beatmet.

Nach Trepanation des Os frontale im vorderen Drittel wurde der Sinus sagittalis superior in dorsaler Richtung katheterisiert.

Als Normokapnie der Katze haben wir nach Sørensen (1967) einen arteriellen CO₂-Partialdruck zwischen 24 mmHg und 32 mmHg betrachtet.

Zur Erzeugung einer Hypokapnie wurden 6 Tiere mit steigenden Atemfrequenzen (bis zur zweifachen Normalfrequenz) hyperventiliert. Etwa 15 min. nach Frequenzveränderung wurden jeweils Blutproben aus der A. femoralis und dem Sinus sagittalis sup. entnommen und mit dem Mikrogerät nach ASTRUP analysiert.

Zur Erzeugung einer normoxischen Hyperkapnie wurden weitere 6 Katzen mit Gasgemischen aus O₂, CO₂ und N₂ beatmet. 15 min. nach Änderung der Zusammensetzung des Gasgemisches wurden Blutproben aus der A. femora-

Im Durchschnitt wurden die Tiere 45 min. auf einem bestimmten Niveau des arteriellen CO₂-Partialdrucks gehalten. Für die operative Vorbereitung der Tiere wurden 1 - 1 1/2 Stunden benötigt. Die Versuchsdauer betrug durchschnittlich 8 Stunden.

Während aller Versuche wurde die Körpertemperatur rektal gemessen und mit einem Heizkissen auf Werten zwischen 37 und 38°C gehalten.

EKG und EEG wurden laufend mit Nadelelektroden registriert. Beim EKG wurde die Ableitung II. nach Eindhoven gewählt. Die EEG-Nadeln wurden fronto-dorsal paramedian über der rechten und linken Großhirnhemisphäre angebracht (maximaler Elektrodenabstand 8 cm, Zeitkonstante 0,1, Filter 30, 25 V=6 mm).

3. Ergebnisse

3.1. Quantitative Blutanalyse

3.1.1. Normokapnie

Für die Blutwerte pCO₂, pO₂ und pH ergeben sich folgende Bereiche

arteriell:

pCO ₂ (mmHg):	24	-	32	,	$\bar{X}$	=	28
pO ₂ (mmHg):	70	-	120	,	$\bar{X}$	=	96
pH	:		7,31	-		7,46,	$\bar{X}$ = 7,39

venös:

pCO ₂ (mmHg):	26	-	43	,	$\bar{X}$	=	35
pO ₂ (mmHg):	18	-	42	,	$\bar{X}$	=	33
pH	:		7,27	-		7,40,	$\bar{X}$ = 7,33

AVD O₂^{*)} (mmHg): 38 - 82, $\bar{X}$ = 63

Standard-Bicarbonat_{art} : $\bar{X}$ = 16,5 mmol/l

Extremwerte: 18,5
14,6 (mmol/l)

^{*)} Die Abkürzung AVD O₂ bezeichnet hier und im folgenden, wenn nichts anderes dazu bemerkt wird, die Differenz der O₂-Partialdrucke zwischen arteriellem und venösem Blut.

Die Korrelation der einzelnen Werte geht aus

Tabelle I. hervor.

Tabelle I.: Arterielle und venöse Blutgaswerte bei Normokapnie (8 Katzen)

pCO ₂ art. (mmHg)	pCO ₂ ven. (mmHg)	pH art.	pH ven.	pO ₂ art. (mmHg)	AVD O ₂ (mmHg)	pO ₂ ven. (mmHg)
25	26	7,41	—	104	64	40
26	35	7,40	—	106	50	56
26	34	7,41	7,32	94	68	26
26	32	7,46	7,40	100	68	32
27	30	7,38	7,30	92	55	37
27	40	7,39	7,33	102	84	18
27	34	7,41	—	120	80	40
27	29	7,43	7,36	95	59	36
27	31	7,43	7,32	90	60	30
27	40	7,45	—	98	70	28
28	33	7,32	—	100	70	30
28	32	7,40	7,35	90	70	20
28	33	7,41	—	100	66	34
29	37	7,39	—	120	82	38
29	47	7,40	7,35	70	40	30
29	35	7,43	—	118	88	30
30	43	7,29	—	82	48	34
30	40	7,31	—	98	66	32
30	36	7,31	—	90	60	30
30	36	7,40	7,33	100	82	18
30	31	7,46	—	96	66	30
31	33	7,33	7,27	92	53	39
31	32	7,38	7,36	92	53	39
31	34	7,41	7,37	102	68	34
32	33	7,32	7,30	64	22	42
32	39	7,35	7,30	70	38	32

3.1.2. Hypokapnie

a) mäßige Hypokapnie

Für die Blutwerte pCO₂, pO₂ und pH ergeben sich folgende Bereiche

arteriell:

pCO₂ (mmHg): 15 - 23 , $\bar{X}$ = 20
 pO₂ (mmHg): 90 - 140 , $\bar{X}$ = 111
 pH : 7,35- 7,66 , $\bar{X}$ = 7,46

venös:

pCO₂ (mmHg): 17 - 33 , $\bar{X}$ = 23
 pO₂ (mmHg): 19 - 46 , $\bar{X}$ = 29
 pH : 7,35- 7,52 , $\bar{X}$ = 7,44

AVD O₂ (mmHg): 62 - 119, $\bar{X}$ = 79

Standard-Bicarbonat art : $\bar{X}$ = 17,3 mMol/l

Extremwerte: 19,6 (mMol/l)
 14,6

Tabelle II.: Arterielle und venöse Blutgaswerte bei mäßiger Hypokapnie (6 Katzen)

pCO ₂ art. (mmHg)	pCO ₂ ven. (mmHg)	pH art.	pH ven.	pO ₂ art. (mmHg)	AVD O ₂ (mmHg)	pO ₂ ven. (mmHg)
15	17	7,54	7,52	104	84	20
15	19	7,65	7,50	90	70	20
16	22	7,41	-	110	70	40
19	29	7,49	7,42	110	80	30
20	-	7,66	-	140	119	21
20	21	7,61	-	126	107	19
21	33	7,35	-	140	94	46
21	22	7,44	-	120	78	42
21	23	7,53	7,42	94	71	23
22	29	7,59	7,44	120	95	25
23	24	7,39	-	100	62	38
23	26	7,44	7,35	108	84	24
23	30	7,50	-	96	68	28

b) schwere Hypokapnie

Für die Blutwerte pCO₂, pO₂ und pH ergeben sich folgende Bereiche

arteriell:

pCO₂ (mmHg): < 10 - 14
 pO₂ (mmHg): 88 - 132, $\bar{X}$ = 113
 pH : 7,55 - 7,85, $\bar{X}$ = 7,68

venös:

pCO₂ (mmHg): < 10 - 18
 pO₂ (mmHg): 16 - 24, $\bar{X}$ = 20
 pH : 7,42 - 7,73, $\bar{X}$ = 7,63

AVD O₂ (mmHg): 69 - 110, $\bar{X}$ = 93

Standard-Bicarbonat art: $\bar{X}$ = 18,7 mMol/l

Extremwerte: 20,0
 16,5 (mMol/l)

Tabelle III.: Arterielle und venöse Blutgaswerte bei schwerer Hypokapnie (6 Katzen)

pCO ₂ art. (mmHg)	pCO ₂ ven. (mmHg)	pH art.	pH ven.	pO ₂ art. (mmHg)	AVD O ₂ (mmHg)	pO ₂ ven. (mmHg)
<10	<10	7,60	7,43	120	102	18
<10	<10	7,62	7,49	88	69	19
<10	13	7,65	7,54	92	76	16
<10	<10	7,77	7,66	132	108	24*)
<10	11	7,78	7,68	122	112	10*)
<10	<10	7,81	7,70	110	90	20
<10	<10	7,84	7,73	130	110	20
<10	13	7,85	7,69	120	101	19
11	12	7,64	7,48	112	88	24
12	16	7,61	7,45	110	90	20
13	14	7,57	7,45	112	92	20
13	14	7,64	7,46	106	84	22
14	18	7,55	7,42	112	90	22

*) Als Ausreißer wurde dieser Wert bei der $\bar{X}$ -Berechnung weggelassen.

3.1.3. Hyperkapnie

a) mäßige Hyperkapnie

Für die Blutwerte pCO₂, pO₂ und pH ergeben sich folgende Bereiche

arteriell:

pCO₂ (mmHg): 33 - 95 , $\bar{X}$ = 54
 pO₂ (mmHg): 53 - 100 , $\bar{X}$ = 81
 pH : 7,02 - 7,42, $\bar{X}$ = 7,23

venös:

pCO₂ (mmHg): 37 - 99 , $\bar{X}$ = 59
 pO₂ (mmHg): 33 - 80 , $\bar{X}$ = 47
 pH : 6,90 - 7,39, $\bar{X}$ = 7,16

AVD O₂ (mmHg): 9 - 62, $\bar{X}$ = 37

Standard-Bicarbonat art: $\bar{X}$ = 19,4 mMol/l

Extremwerte: 21,0
 17,1 (mMol/l)

Tabelle IV.: Arterielle und venöse Blutgaswerte bei mäßiger Hyperkapnie (6 Katzen)

pCO ₂ art. (mmHg)	pCO ₂ ven. (mmHg)	pH art.	pH ven.	pO ₂ art. (mmHg)	AVD O ₂ (mmHg)	pO ₂ ven. (mmHg)
33	37	7,34	-	100	62	38
33	38	7,35	7,27	80	55	25
33	40	7,38	7,29	100	60	40
36	-	7,22	-	72	32	40
38	39	7,34	-	96	54	42
39	45	7,42	7,39	90	55	35
40	45	7,23	-	76	35	41
43	48	7,27	-	91	42	49
43	49	7,33	7,26	92	44	48
49	51	7,21	-	85	39	46
51	58	7,25	-	90	45	45
52	61	7,25	-	85	43	42
53	59	7,24	-	80	41	39
56	59	7,20	-	79	37	42
61	65	7,20	-	69	36	33
62	68	7,21	-	81	41	40
65	71	7,20	-	80	35	45
77	85	7,00	6,90	94	14	80
84	87	7,09	7,07	53	9	44
86	92	7,06	7,03	59	14	45
95	99	7,02	7,00	82	13	69

b) schwere Hyperkapnie

Für die Blutgaswerte pCO₂, pO₂ und pH ergeben sich folgende Bereiche

arteriell:

pCO₂ (mmHg): 100 ->150
 pO₂ (mmHg): 60 - 90, $\bar{X}$ = 74
 pH : 6,64 - 7,18, $\bar{X}$ = 6,98

venös:

pCO₂ (mmHg): 100 ->150
 pO₂ (mmHg): 40 - 79, $\bar{X}$ = 46
 pH : 6,50 - 7,05, $\bar{X}$ = 6,92

AVD O₂ (mmHg): 7 - 33, $\bar{X}$ = 17

Standard-Bicarbonat art: $\bar{X}$ = 20,7 mMol/l*)

Extremwerte: 21,4 (mMol/l)
 17,3

Tabelle V.: Arterielle und venöse Blutgaswerte bei schwerer Hyperkapnie (6 Katzen)

pCO ₂ art. (mmHg)	pCO ₂ ven. (mmHg)	pH art.	pH ven.	pO ₂ art. (mmHg)	AVD O ₂ (mmHg)	pO ₂ ven. (mmHg)
100	120	6,86	6,84	78	9	69
100	105	7,02	7,01	88	14	74
100	120	7,08	7,06	60	7	53
105	110	7,03	6,99	62	32	30
110	119	7,07	7,01	80	19	61
112	119	7,08	7,02	76	18	58
112	120	7,11	7,02	72	22	50
115	130	7,05	6,98	78	19	59
115	126	7,05	7,01	73	33	40
115	128	7,18	7,05	75	27	48
119	120	7,02	7,00	60	21	39
120	125	7,18	7,08	65	25	40
125	130	7,15	7,09	60	20	40
130	>150	6,90	6,86	79	11	68
143	>150	6,85	6,82	80	8	72
145	>150	6,64	6,50	90	11	79
>150	>150	6,65	6,57	80	10	70
>150	>150	6,77	6,75	76	8	68
>150	>150	6,84	6,80	80	17	63

*) Den leichten Anstieg des Standard-Bicarbonats sowohl bei Hypo- als auch bei Hyperkapnie führen wir zurück auf eine bei der operativen Vorbereitung entstandene metabolische Azidose, die im weiteren Verlauf kompensiert wurde.

3.2. Abhängigkeitsgleichungen

Die im folgenden angegebenen Regressionsgeraden haben die Form

$$y = ax + b$$

Dabei wurden a und b mit den nachstehenden Formeln berechnet.

$$a = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_i}{\left(\sum_{i=1}^n x_i^2 \right) - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2}$$

$$b = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i - a \sum_{i=1}^n x_i$$

Der zweiseitige Signifikanztest für den Korrelationskoeffizienten wurde nach dem t-Test (Documenta Geigy) mit dem Tischcomputer WANG 700 gemacht.

3.2.1. Abhängigkeit des pH vom $p_a\text{CO}_2$

Es wurde die Regressionsgerade für

$$x = \ln p_a\text{CO}_2$$

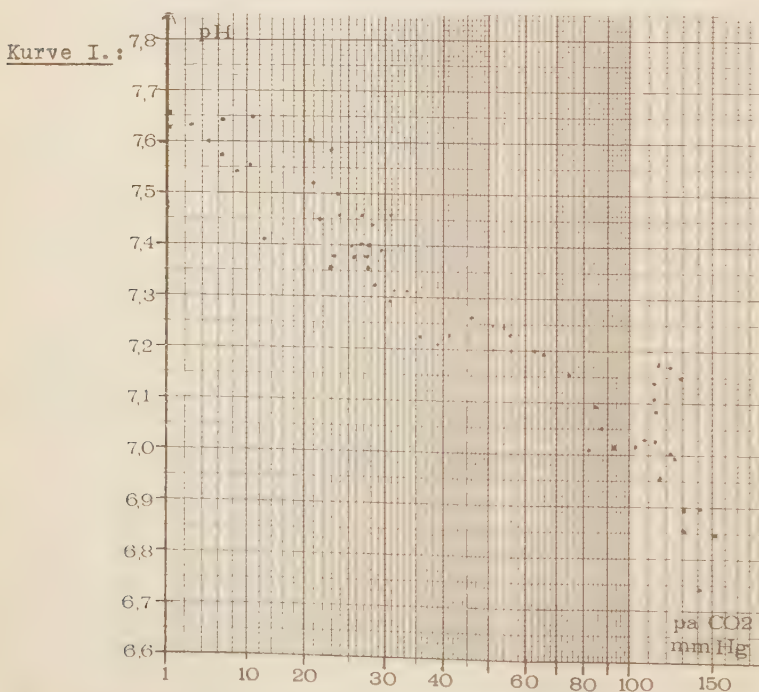
$$y = \text{pH}$$

berechnet. Sie lautet:

$$y = e^{ax + b}$$

$$y = e^{-3,105x + 26,354}$$

Der Signifikanztest ergab eine Wahrscheinlichkeit von 0,001, daß diese Gerade zufällig ist.



Der lineare Verlauf der Kurve I. spricht dagegen, daß $p_a\text{CO}_2$ -unabhängige Veränderungen der H-Ionenkonzentration im arteriellen Blut bestanden haben.

3.2.2. Abhängigkeit der AVD O₂ vom p_aCO₂

Berechnung der Regressionsgeraden für

$$x = \ln p_a \text{CO}_2$$

$$y = \text{AVD O}_2.$$

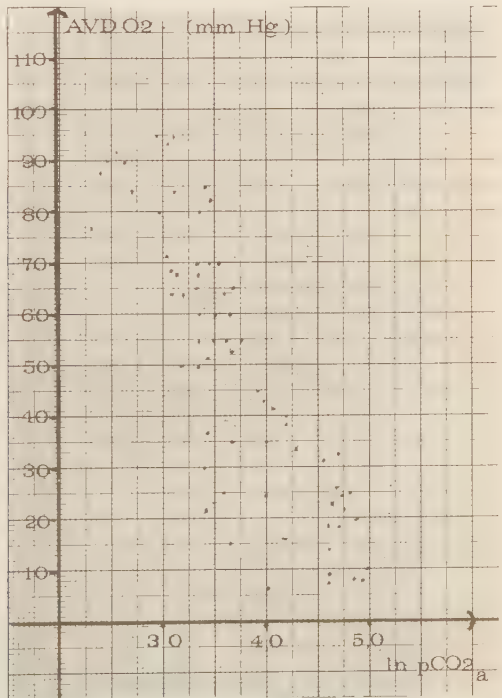
Sie lautet:

$$y = ax + b$$

$$y = -46,283x + 220,981$$

Der Signifikanztest ergab eine Wahrscheinlichkeit von 0,001, daß diese Gerade zufällig ist.

Kurve II.:



Die Korrelation zwischen arterieller CO₂-Spannung und AVD O₂ ist streng exponentiell.

3.2.3. Abhängigkeit der AVD O₂ vom pH

Berechnung der Regressionsgeraden für

$x = \text{pH}$

$y = \text{AVD O}_2$

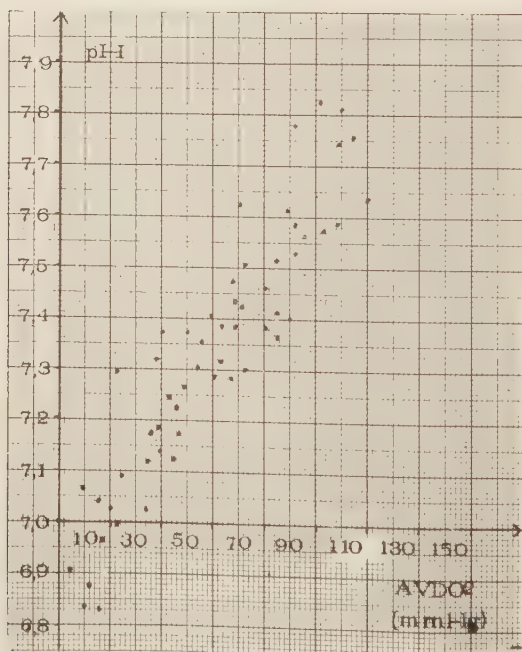
Sie lautet:

$$y = ax + b$$

$$y = 107x - 731$$

Der Signifikanztest ergab eine Wahrscheinlichkeit von 0,01, daß diese Gerade zufällig ist.

Kurve III.:



3.3. EEG und EKG bei Hypo- und Hyperkapnie

3.3.1. Hypokapnie

Analyse der einzelnen Versuchstiere.

KS 2: Bei

paCO₂ = 29 mmHg

pvO₂ = 28 mmHg

liegt mäßige Niedervoltage (2 mm) und leichte Frequenzverlangsamung (6-8 Hz) vor. Bei weiterer Abnahme der CO₂-Spannung fällt eine Akzentuierung der Niedervoltage (1,5 mm) und weitere Frequenzverlangsamung (5 Hz) auf. Bis zum Ende des Versuchs hält die Niedervoltage und Frequenzverlangsamung an. Die Blutgaswerte am Ende des Versuchs betragen

paCO₂ = 20 mmHg

pvO₂ = 19 mmHg

AVD O₂ = 107 mmHg.

KS 3: Ein normales EEG liegt vor bei

paCO₂ = 24 mmHg

pvO₂ = 28 mmHg.

Bei Absinken der arteriellen CO₂-Spannung auf Werte unterhalb 10 mmHg sieht man eine leichte Niedervoltage. Die in diesem für CO₂ nicht mehr meßbaren Bereich gemessenen O₂-Werte sind

pvO₂ = 24 mmHg, AVD O₂ = 108 mmHg

pvO₂ = 20 mmHg, AVD O₂ = 110 mmHg.

Nach etwa 1 Stunde kehrt das EEG zurück zu normalem Muster (Ausschlagshöhe 3 mm; Frequenz 8-12 Hz). Die am Schluß des Versuchs gemessenen Werte sind

paCO₂ = < 10 mmHg

pvO₂ = 20 mmHg

AVD O₂ = 90 mmHg.

KS 4: Bei

paCO₂ = 26 bzw. 32 mmHg

pvO₂ = 32 bzw. 42 mmHg

liegt ein normales EEG vor. Nach einer Stunde etwa wird bei anhaltender Hyperventilation eine starke Niedervoltage (1 mm) bei Frequenzverlangsamung (4 Hz) auffällig. Die Blutgaswerte sind

paCO₂ = 14 mmHg

pvO₂ = 22 mmHg

AVD O₂ = 90 mmHg.

Trotz weiteren Absinkens des paCO₂ auf 13 mmHg bei pvO₂ = 22 mmHg verändert sich das EEG nicht mehr.

KS 5: Ein normales EEG liegt vor bei Werten von

paCO₂ = 32 mmHg

pvO₂ = 32 mmHg

AVD O₂ = 38 mmHg.

Bei Absinken der CO₂-Spannung geht das normale EEG in leichte Niedervoltage (2 mm) über. Die Blutgaswerte sind

paCO₂ = 17 mmHg

pvO₂ = 19 mmHg

AVD O₂ = 69 mmHg.

KS 6: Bei den Werten

paCO₂ = 37 mmHg

pvO₂ = 42 mmHg

liegt ein normales EEG vor. Bei Absinken des arteriellen CO₂-Partialdrucks zeigt sich bei Werten von

paCO₂ = 21 mmHg

pvO₂ = 24 mmHg

eine geringgradige Verschlechterung. Eine starke Niedervoltage mit Frequenzverlangsamung (1 mm; 3 Hz) tritt auf bei

paCO₂ = < 10 mmHg

pvO₂ = 18 mmHg

AVD O₂ = 102 mmHg.

3.3.2. Hyperkapnie

Die im folgenden untersuchten Katzen wurden mit wechselnden Gasgemischen zur Erzeugung normoxischer Hyperkapnien beatmet.

KS 7: Das normale EEG-Muster liegt vor bei

paCO₂ = 20 mmHg

pvO₂ = 30 mmHg.

Geringste Niedervoltage (2,5 mm) tritt auf bei

paCO₂ = 31 mmHg

pvO₂ = 34 mmHg.

Sofort nach Beginn der Atemgemischbeatmung verschlechtert sich das EEG auffällig. Man sieht eine starke Niedervoltage (0,5 mm) mit Tendenz

zur Isoelektrizität. Einzelne langsame Wellen sind auffällig (Frequenz 2-3 Hz). Die Blutgaswerte liegen bei

paCO₂ = > 150 mmHg

pvO₂ = 70 mmHg

AVD O₂ = 10 mmHg.

Es tritt keine weitere Änderung mehr ein, die CO₂-Werte bleiben oberhalb des meßbaren Bereichs von 150 mmHg. Die Wasserstoffionenkonzentration steigt von vorher pH art. = 6,65 auf pH art.=6,67 an. Nachdem der CO₂-Anteil am Gasgemisch reduziert wurde, fällt eine geringgradige Besserung auf. Bis zum Ende des Versuchs bleibt eine starke Niedervoltage bestehen. Die Werte am Ende des Versuchs betragen

paCO₂ = 100 mmHg

pvO₂ = 69 mmHg

AVD O₂ = 9 mmHg.

KS 8: Sofort bei Atemgemischbeatmung sieht man das vorher normale EEG in Niedervoltage übergehen. Die Kurve wird sehr schnell isoelektrisch. Gleichzeitig verschlechtert sich das EKG. Es treten Arrhythmien in Form von interpolierten ventrikulären Extrasystolen auf. Der Grund hierfür war eine durch zu hohen N₂-Anteil am Atemgemisch bedingte Hypoxie. Das Versuchstier wurde sofort stark hyperventiliert mit Raumluft. Dabei

verbesserte sich sowohl EEG als auch EKG. Nach Stabilisierung von Herz- und Gehirntätigkeit wurde das Tier erneut mit dem Gasgemisch beatmet. Bei

paCO₂ = 95 mmHg

pvO₂ = 69 mmHg

AVD O₂ = 13 mmHg

sieht man eine leichte Verschlechterung des EEG. Bei anhaltender Atemgemischbeatmung akzentuiert sich die Niedervoltage (1,5 mm) und Frequenzverlangsamung (4 Hz).

KS 9: Bei

paCO₂ = 27 mmHg

pvO₂ = 30 mmHg

sieht man ein normales EEG. Sofort nach Beginn der Atemgemischbeatmung liegt stärkere Niedervoltage (1 mm) und Frequenzverlangsamung (4 Hz) bei Blutgaswerten von

paCO₂ = 119 mmHg

pvO₂ = 39 mmHg

AVD O₂ = 21 mmHg

vor. Durch weitere CO₂-Anteilerhöhung am Gasgemisch wird das EEG isoelektrisch.

paCO₂ = 130 mmHg

pvO₂ = 24 mmHg.

Das EEG bleibt bis zum Ende des Versuchs isoelektrisch.

paCO₂ = 100 mmHg

pvO₂ = 20 mmHg

AVD O₂ = 52 mmHg

KS 10: Normales EEG bei

paCO₂ = 27 (28) mmHg

pvO₂ = 36 (30) mmHg.

Kurz nach Einsetzen der Atemgemischbeatmung tritt eine starke Niedervoltage (0,5-1,0 mm) mit Frequenzverlangsamung (3 Hz) auf.

paCO₂ = 100 mmHg

pvO₂ = 53 mmHg

AVD O₂ = 7 mmHg.

Nach weiterer Akzentuierung der Niedervoltage und weiterer Frequenzverlangsamung geht das EEG in die isoelektrische Linie über.

paCO₂ = 86 mmHg

pvO₂ = 45 mmHg

AVD O₂ = 14 mmHg.

Durch Hyperventilation mit Raumluft wird eine leichte Besserung erreicht. Es treten langsame flache Wellen auf (Ausschlagshöhe 0,5-1,0 mm; Frequenz 2-4 Hz).

paCO₂ = 22 mmHg

pvO₂ = 25 mmHg

AVD O₂ = 95 mmHg.

Trotz anhaltender Hyperventilation bessert sich das EEG nicht weiter.

KS 11: Normales EEG bei

paCO₂ = 27 mmHg

pvO₂ = 40 mmHg.

Schnelles Eintreten der Niedervoltage (0,5 mm)
bei ansteigendem CO₂-Partialdruck, niedrige
Frequenz (2-3 Hz)

paCO₂ = 90 mmHg

pvO₂ = 109 mmHg

AVD O₂ = 31 mmHg.

Bei weiterem Erhöhen des arteriellen CO₂-Partialdrucks geht die Niedervoltage in Isoelektrizität über.

paCO₂ = >150 mmHg

pvO₂ = 100 mmHg.

Bei weiterer Beatmung mit dem Atemgemisch tritt bis Ende des Versuchs keine weitere Änderung mehr auf.

paCO₂ = >150 mmHg

pvO₂ = 115 mmHg

AVD O₂ = 50 mmHg.

KS 12: Normales EEG-Muster (Aus Schlaghöhe 3-4 mm;
Frequenz 9-10 Hz) liegt vor bei

paCO₂ = 12 mmHg

pvO₂ = 20 mmHg.

Geringgradige Niedervoltage (2 mm) mit Frequenzverlangsamung (6 Hz) tritt ein bei Werten von

paCO₂ = 120 mmHg

pvO₂ = 40 mmHg

AVD O₂ = 25 mmHg.

Gleichzeitig tritt eine Verschlechterung des EKG ein. Man sieht interpolierte ventrikuläre Extrasystolen. Bei Absinken des CO₂-Partialdrucks (durch Hyperventilation mit Raumluft) sieht man einzelne langsame Wellen im EEG.

paCO₂ = 115 mmHg

pvO₂ = 40 mmHg

AVD O₂ = 33 mmHg.

Bei erneutem Anstieg der arteriellen CO₂-Spannung wird das EEG wieder isoelektrisch, es treten erneut Herzrhythmusstörungen auf.

paCO₂ = 130 mmHg

pvO₂ = 68 mmHg

AVD O₂ = 11 mmHg.

Sobald der CO₂-Partialdruck wieder sinkt, wird das EKG besser, im EEG sieht man einzelne langsame Wellen.

Am Ende des Versuchs sieht man bei

paCO₂ = 112 mmHg

pvO₂ = 50 mmHg

AVD O₂ = 22 mmHg

eine stark ausgeprägte Niedervoltage (0,5 mm) mit geringer Frequenz (3 Hz).

4. Diskussion

4.1. Abhängigkeit der AVD O₂ vom arteriellen CO₂-Partialdruck

Eine aktive oder passive Erniedrigung der arteriellen CO₂-Spannung durch Hyperventilation resultiert in einer Verminderung der zerebralen Durchblutung durch zerebrale Vasokonstriktion (Kety, Schmidt 1946; Schieve, Wilson 1953; Harper 1965). Dabei wird gleichzeitig die Sauerstoffausnutzung des Blutes dahingehend geändert, daß sich die AVD O₂ vergrößert (Noell, Schneider 1942; Kety, Schmidt 1948; Opitz, Schneider 1950).

Eine aktive oder passive Hyperkapnie (Erhöhung des arteriellen CO₂-Partialdrucks) ist begleitet von einer durch den vasodilatatorischen Effekt des CO₂ auf die Gehirngefäße bedingten Steigerung der Gehirndurchblutung (Kety, Schmidt 1948; Patterson u.a. 1955; Lassen 1959). Gleichzeitig verkleinert sich die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz.

Aus dem Verlauf der Kurve von Seite 13, die nach analysierten Werten berechnet wurde, kann man ersehen, daß die Größe der AVD O₂, gemessen als Differenz der O₂-Partialdrucke, linear abhängig ist von der Höhe der arteriellen CO₂-Spannung - auch noch in den Extrembereichen $paCO_2 = < 10$ mmHg und $paCO_2 = > 150$ mmHg. Es ist hierbei bemerkenswert, daß die Korrelation zwischen CO₂-Spannung und AVD O₂ eine streng exponentielle ist.

Unter arterio-venöser Sauerstoffdifferenz wäre exakt die Differenz des O₂-Gehaltes von arteriellem und venösem Blut zu verstehen. Der Volumenanteil des Blutes an Sauerstoff ist durch die Sauerstoffspannung nicht ohne weiteres bestimmt. Die Sauerstoffspannung ist vielmehr abhängig vom Hämoglobingehalt des Blutes, von der O₂-Sättigung des Hämoglobins, vom pH und vom pCO₂ des Blutes. Dennoch sagt in unserem Fall die O₂-Spannungsdifferenz zwischen arteriellem und venösem Blut etwas aus, da nämlich die oben genannten Parameter, die bei gegebenem O₂-Gehalt des Blutes dessen O₂-Spannung bestimmen, im arteriellen und venösen Blut ungefähr gleich waren. Da in allen Fällen im venösen Blut das pCO₂ größer und das pH kleiner wurde, bedeutete dies jedoch, daß wir generell relativ zum arteriellen Blut im venösen Blut eine zu hohe O₂-Spannung gemessen haben bzw. im arteriellen relativ zum venösen eine zu niedrige.

Wir werden im folgenden auf diese Tatsache also Rücksicht nehmen müssen.

Da die AVD O₂ bei den Messungen aus den vorher erwähnten Gründen zu groß ist, müßte die Kurve III., Seite 14, um die Höhe der Meßfehler verändert werden. Der Meßfehler im hyperkapnischen Bereich ist größer als der im hypokapnischen. In der der Kurve zugrundeliegenden Gleichung $y = ax + b$ ist dadurch a zu groß und b zu klein.

Nach Noell und Schneider (1944) ist die Höhe der AVD O₂ (Vol%) gegeben durch den Quotienten

$$\text{AVD O}_2 = \frac{\text{O}_2\text{-Verbrauch}}{\text{Durchblutung}}$$

Die Veränderung der AVD O₂ bei Hyper- bzw. Hypokapnie kann also theoretisch erfolgen

- a) durch Veränderung des O₂-Verbrauchs,
- b) durch Veränderung der zerebralen Durchblutung.

Die Ergebnisse mehrerer Autoren (Schmidt, Pierson 1933; Noell, Schneider 1942) zeigen eindeutig, daß die Durchblutungsveränderungen der entscheidende Faktor für die Veränderungen der Sauerstoffausnutzung des Blutes sind, da, wie sie nachwiesen, die Gehirngefäße eine sehr große Empfindlichkeit gegenüber Veränderungen des arteriellen CO₂-Partialdrucks haben (Schmidt, Pierson und Noell, Schneider fanden schon meßbare Gehirndurchblutungsveränderungen bei Zufuhr von nur etwas über 1 % CO₂ mit der normalen Einatemungsluft). Viele Autoren bewiesen mit ihren Versuchen, daß die O₂-Aufnahme des Gehirns auch unter starken Durchblutungsveränderungen konstant ist. (Hirsch 1969; Noell, Schneider 1944; Kety, Schmidt 1948; Fazekas, Bessmann 1961; Patterson u.a. 1955; Aizawa, Tagaki, Gotoh 1961). Kety und Schmidt (1948) beatmeten Versuchstiere mit 7 % CO₂-Anteil am Atemgemisch. Die zerebrale Durchblutung stieg dabei um 75 % an, ohne daß sich die zerebrale O₂-Konsumtion signifikant veränderte.

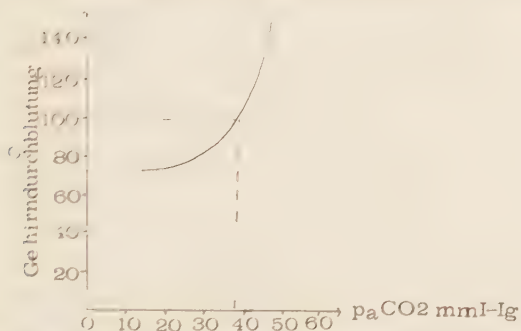
Es folgt daraus, daß auch in unseren Experimenten die AVD O₂-Veränderungen ein Ausdruck veränderter O₂-Ausnutzung bei veränderter zerebraler Durchblutung sind. Die Gehirndurchblutung verändert sich als Folge der lokalen Wirkung des CO₂ auf den Gefäßtonus der zerebralen Gefäße.

4.2. Abhängigkeit der zerebralen Durchblutung vom venösen Sauerstoffpartialdruck

Nach Noell (1944), Noell, Schneider (1944), Opitz, Schneider (1950) markiert ein Sauerstoffpartialdruck in den zerebralen Venen von 19 mmHg die untere Grenze für die notwendige Sauerstoffversorgung des Gehirns. Sinkt der venöse pO₂ unter diesen Wert, so ist dies ein Zeichen dafür, daß schwerere Schäden des Gehirns eintreten. Die genannten Autoren sowie Nims, Gibbs und Lennox (1942) bezeichnen den Bereich zwischen normaler und auf die Hälfte verminderter zerebraler Durchblutung als "Normbereich". Innerhalb dieses Bereichs ist, unter sonst normalen Bedingungen, die Hirnfunktion nicht gestört.

Mit "Mangelbereich" wird die Phase bezeichnet, in der die Gehirndurchblutung weiter eingeschränkt ist.

Kurve IV.: Einfluß des $p\text{CO}_2$ im arteriellen Blut auf die Gehirndurchblutung beim Hund (nach Noell, W. und M. Schneider 1944)



Im Normbereich hat die (oben angegebene) CO_2 -Konzentrationswirkungskurve einen steilen, fast linearen Verlauf. Im Mangelbereich flacht sie sich ab und strebt einem Grenzwert zu, der nicht mehr unterschritten wird. Der Mangelbereich, innerhalb dessen sich die Kurve abflacht, zeigt eine, trotz weiter fallender arterieller CO_2 -Spannung, ansteigende Hirndurchblutung an, die durch die Hypoxie des Gehirns bedingt ist.

Die Hypoxie des Gehirns bewirkt eine gesteigerte Hirndurchblutung, die die Wirkungsmöglichkeiten des arteriellen $p\text{CO}_2$ einschränkt. Jedoch stehen diese Versuchsergebnisse in einem gewissen Widerspruch zu denen von Kety, Schmidt (1948) und Kogure, Scheinberg, Fujishima (1970), nach denen die O_2 -Versorgung des Gehirns in der Regel nur einen geringen Einfluß auf dessen Durchblutung hat.

Innerhalb des Mangelbereichs ist also nicht der arterielle CO₂-Partialdruck, sondern der venöse O₂-Partialdruck der bestimmende Parameter für die Hirndurchblutung.

Bei einem venösen pO₂ = 28-25 mmHg beginnt der Mangelbereich (von Noell 1944, Noell, Schneider 1944 "Reaktionsschwelle" genannt). Der Grenzwert der venösen Sauerstoffspannung für die Gehirndurchblutung ist gegeben bei einem pvO₂ = 19 mmHg (von den oben genannten Autoren "kritische Schwelle" genannt).

Wird die Sauerstoffversorgung des Gehirns so weit eingeschränkt, daß der pvO₂ auf 19 mmHg sinkt, so kommt es, auch wenn der arterielle CO₂-Partialdruck vermindert wird, nicht zu einer weiteren Einschränkung der Hirndurchblutung. Die Wirkung der CO₂-Partialdrucksenkung und die Gefäßerweiterung, durch die bei einem pvO₂ = 19 mmHg gerade beginnende Einschränkung der O₂-Versorgung des Gehirns, halten sich die Waage. Dieser Mechanismus wird von Noell (1944) als "Notfallreaktion" des Gehirns bezeichnet.

In den vorliegenden Versuchen ist der venöse O₂-Partialdruck bis auf 4 Fälle (pvO₂ = 18; 18; 18; 16 mmHg), die wir als Fehlanalysen betrachten, nie unter 19 mmHg abgesunken, obwohl der arterielle CO₂-Partialdruck bis auf Werte annähernd 0 mmHg reduziert wurde.

Der Durchschnittswert der venösen O₂-Spannung betrug bei schwerer Hypokapnie mit arteriellen CO₂-Spannungswerten von 14- 10 mmHg etwa 20 mmHg. Der Durchschnittswert für die venöse Sauerstoffspannung bei mäßiger Hypokapnie und einem Durchschnittswert für die arterielle CO₂-Spannung von 20 mmHg betrug 29 mmHg.

Da in diesen Versuchen die Durchschnittswerte für die venöse Sauerstoffspannung mit den Schwellenwerten der oben genannten Autoren übereinstimmt, muß untersucht werden, ob diese Werte mit Veränderungen im EEG korrespondieren.

4.3. EEG-Veränderungen

4.3.1. Hypokapnische EEG-Veränderungen

Nach ca. 20-30 min. andauernder Hypokapnie ist bei allen Versuchstieren eine Frequenzverlangsamung und Niedervoltage sichtbar (Frequenz 2-8 Hz; Ausschlagshöhe 0,5-2,5 mm). Die venösen Sauerstoffspannungswerte, bei denen diese EEG-Veränderungen sichtbar wurden, lagen immer unterhalb $p_{vO_2} = 28$ mmHg. Bei fast allen Tieren (Ausnahme 4 Fälle) akzentuierte sich die Frequenzverlangsamung und Niedervoltage im Verlaufe des Hyperventilationsversuchs. Bei einer Katze (KS 2) sinkt die p_{vO_2} auf 19 mmHg; gleichzeitig wird die Niedervoltage akzentuierter (1,5 mm), die Frequenz beträgt nur noch 5 Hz.

Bei einer zweiten Katze (KS 6), bei der der p_{vO_2} auf 18 mmHg absinkt, ist die Niedervoltage und Frequenzverlangsamung noch auffälliger (1 mm, 3 Hz).

Nach Noell, Schneider (1944) stellt die venöse Sauerstoffsättigung einen Indikator für die Güte der Durchblutung in Hinsicht auf die Sauerstoffversorgung des Gehirns dar. Sowohl beim Menschen als auch beim Versuchstier kommt es bis zu einem $p_{vO_2} = 28$ mmHg zu keiner merkbaren neurologischen Reaktion. Das EEG ist nicht auffällig verändert. Wird dieser von den Autoren als "Reaktionsschwelle" bezeichnete venöse Sauerstoffwert unterschritten, so kommt es, auch wenn die p_{aCO_2} -Werte weiter vermindert werden, zur Dilatation der zerebralen Gefäße als Zeichen für die unzureichend werdende Durchblutung (Noell, Schneider (1944); Kety, Schmidt (1946); Cain (1963); Häggendal, Winsö (1969)). Erst bei einem $p_{vO_2} = 19$ mmHg treten starke neurologische Wirkungen auf, z. B. Bewußtseinsverlust. Das EEG ist auffällig verändert.

Die vorliegenden Untersuchungen stimmen im Hinblick auf die Bedeutung des unteren Grenzwertes des venösen O_2 -Partialdrucks mit den zitierten Literaturangaben überein. Die venöse Sauerstoffspannung sank nie (4 Ausnahmen) unter 19 mmHg ab, trotz extremer AVD O_2 . Dabei zeigte sich, daß

dieser untere Grenzwert des venösen pO_2 bei sonst normalen Bedingungen gerade dann erreicht wird, wenn der arterielle CO_2 -Partialdruck auf praktisch 0 mmHg absinkt.

Das Zusammentreffen von unterem Grenzwert des venösen pO_2 und minimalem arteriellen pCO_2 kann nicht dadurch bedingt sein, daß auf Grund der Hypokapnie eine Hirnminderdurchblutung und damit die Hypokapnie kompensierende Gefäßdilata-tion den venösen O_2 -Partialdruck auf dem Wert 19 mmHg "festhält"; denn der Einfluß der Hypoxie auf die Gehirndurchblutung beginnt nach dem im Kapitel 4.2. Gesagten erst bei einem pVO_2 von 19 mmHg, der in unseren Versuchen eben nicht erreicht wurde, bevor der arterielle pCO_2 auf praktisch 0 mmHg abgesunken ist. Es erscheint daher zweifelhaft, ob durch eine Hypokapnie allein ein bedrohlicher Sauerstoff-mangel des Gehirns verursacht werden kann.

Die EEG-Veränderungen, die wir beobachtet haben, weisen aber darauf hin, daß eine geringe Funktions-störung auf Grund der Hypokapnie sehr wohl möglich ist, wie es Granholm, Lukjanowa, Siesjö (1968) und Miller, Ledingham (1971) berichten. Jedoch ist die Wirkung der durch eine Hypokapnie verursachten Hypoxie nach unseren Ergebnissen reversibel.

Keine Schlußfolgerungen erlauben unsere Ergebnisse darüber, ob die hypokapnische Hypoxie in den verschiedenen Hirnregionen eine unterschiedlich schwere Wirkung hat, wie es Cervós-Navarro, Herrera-Güemes, Matakas (1971) berichten.

4.3.2. Hyperkapnische EEG-Veränderungen

Sofort nach Eintreten der Hyperkapnie wurde bei allen Versuchstieren eine Verschlechterung des EEG auffällig, obwohl dies bis auf zwei Zwischenfälle unter normoxischen Verhältnissen geschah. Die Hypoxie verriet sich in den zwei Fällen durch eine Verschlechterung des EKG. Es traten ventrikuläre Extrasystolen auf.

Das Ausmaß der EEG-Schädigung bei normoxischer Hyperkapnie ist abhängig vom arteriellen CO₂-Partialdruck. Der kritische paCO₂-Wert, bei dem sich die Nieder-voltage verstärkt und das EEG in eine isoelektrische Linie übergeht, lag in den vorliegenden Versuchen bei paCO₂ = 100 mmHg.

Im Unterschied zu den hypokapnischen EEG-Veränderungen, bei denen die verminderte O₂-Versorgung, angezeigt durch sinkende venöse O₂-Spannungswerte, als Ursache der Hirnfunktionsstörungen anzusehen ist, ist bei den hyperkapnischen EEG-Veränderungen die Ursache in der direkten Wirkung des CO₂ auf die Nervenzellen zu suchen.

Einige Autoren (Dusser, de Barenne u.a. 1937) sahen in dem veränderten pH des Blutes den Hauptfaktor für die Veränderungen des EEG. Jedoch stellten Swanson u.a. (1958), Davis, Wallace (1942) in Versuchen fest, daß durch Gabe von Säuren bzw. Basen zwar das pH verändert werden kann, diese Veränderung aber keinerlei Auswirkungen auf das EEG hat. Otomo, Mikami (1965) bewiesen durch ihre Versuche, daß Änderungen der H-Ionenkonzentration nur dann EEG-Veränderungen bewirken, wenn sie durch Änderungen des arteriellen CO₂-Partialdrucks hervorgerufen werden.

Die Wirkung des CO₂ auf die Neuronenfunktion hat im Fall des klinischen Bildes der pulmonalen Insuffizienz (Otomo, Mikami 1965; Julich 1961; Nagendra, Kohiyar 1968; Lamisse, Gautier, Kiffer, Rouzaud 1970) praktische Bedeutung. In chronischen Fällen kann die CO₂-Spannung recht hohe Werte erreichen, bevor es zu meßbaren Störungen der Hirnfunktion kommt. Über den genauen Mechanismus der Störung ist bislang noch wenig bekannt.

Wichtig erscheint es jedoch, festzuhalten, daß bei einer Asphyxie die Wirkung des O₂-Mangels von der der Hyperkapnie unterschieden werden muß.

4.4. Sauerstoffverbrauch bei wechselnden CO₂-Spannungen

Das Gehirn hat unter physiologischen Bedingungen (im Schlaf, Wachzustand, bei intellektueller Anstrengung) einen relativ gleichmäßigen Stoffwechsel (Opitz, Schneider 1950; Lassen 1959). Die normale Sauerstoffaufnahme des Gehirns beträgt beim Menschen 3,5 ccm/100 g min (Noell, Schneider 1948). Das sind ca. 20 % des gesamten Sauerstoffverbrauchs des Körpers.

Sauerstoff ist im Blut als chemisch an das Hämoglobin gebundenes O₂ und als physikalisch gelöstes O₂ vorhanden. Nur das physikalisch gelöste Gas ist für den Sauerstoffverbrauch von unmittelbarer Bedeutung, da nur dieses gemäß dem Druckgefälle zwischen Blut und Gewebe in das Gewebe diffundiert. Der gebundene Sauerstoff bildet Ersatz für den in die Zellen abgewanderten Sauerstoff. Jedoch bedeutet eine subnormale Sauerstoffsättigung des Blutes nicht, daß die gesamte Sauerstoffaufnahme des Gehirns vermindert ist, solange die O₂-Sättigung und damit der O₂-Partialdruck im arteriellen Blut nicht unter den kritischen Wert sinkt. Einen solchen unteren Grenzwert des arteriellen O₂-Gehaltes oder der arteriellen O₂-Spannung anzugeben aber dürfte nur unter sehr eingeschränkten Bedingungen möglich sein, da die dem

Gehirngewebe zur Verfügung stehende O₂-Menge nicht so sehr vom O₂-Partialdruck als vielmehr von der O₂-Sättigung des Blutes abhängig ist, diese aber in ihrer Größe vom Hämoglobingehalt etc. bestimmt wird. Ferner ist auch die O₂-Sättigung des Blutes nur sehr bedingt ein Maß für die O₂-Versorgung des Gewebes, da die Hirndurchblutung immer mitberücksichtigt werden muß.

Aus all dem folgt, daß, falls nicht die O₂-Spannung im Gewebe selbst gemessen werden kann, die venöse O₂-Spannung noch der beste Indikator ist für die dem Gehirn zur Verfügung stehende O₂-Menge, wobei freilich zu untersuchen ist, unter welchen Bedingungen sich die O₂-Konsumtion des Gehirns verändert.

Durch eine extrem hohe Sauerstoffspannung wird die O₂-Konsumtion des Gehirns kurzfristig nicht verändert (Kety, Schmidt 1948; Patterson 1952). Auch nach Gotoh, Meyer und Tagaki (1965), Fazekas (1961) kommt es bei Veränderung der arteriellen CO₂-Spannung mit veränderter Gehirndurchblutung und veränderter AVD O₂ nicht zu einer Ab- bzw. Zunahme des Sauerstoffverbrauchs des Gehirns.

4.4.1. O₂-Verbrauch bei Hypokapnie

Die AVD O₂ vergrößert sich infolge der verminderten zerebralen Durchblutung bei arterieller Hypokapnie. Dabei nimmt die venöse Sauerstoffspannung ab. Bis zum "kritischen venösen O₂-Partialdruck" bleibt die Sauerstoffaufnahme konstant (Opitz, Schneider 1950). Der "kritische O₂-Druck" wird von den Autoren definiert als derjenige venöse Sauerstoffdruck, von dem an die Gewebsatmung infolge Mangels an Sauerstoff abzusinken beginnt. Noell (1944), Noell, Schneider (1944) fanden Sauerstoffschwellenwerte korrelierend mit bestimmten O₂-Mangelwirkungen.

1. Reaktionsschwelle: $p_{vO_2} = 25-28$ mmHg. Trotz Hypokapnie tritt eine leichte Mehrdurchblutung auf. Man sieht EEG-Veränderungen (Schaertlin 1961). Die O₂-Konsumtion ist noch unverändert.
2. Kritische Schwelle: $p_{vO_2} = 19$ mmHg. Es treten starke Wirkungen am Gesamtorganismus und am Gehirn bei Erreichen dieser Schwelle auf, obwohl die O₂-Aufnahme des Gehirns unverändert bleibt. Es kommt zu einer Atemsteigerung reflektorisch über die Chemorezeptoren des Glomus caroticum und -aorticum, die Merkfähigkeit nimmt ab, der Reflexablauf ist verändert, das EEG weicht auffällig vom Normalbild ab. Sinkt die venöse O₂-Spannung unter diese Schwelle ab, so ist dies Zeichen einer Einschränkung der zerebralen O₂-Konsumtion mit Bewußtlosigkeit, verminderter Atmung, Störungen der

Blut-Hirnschranke und EEG-Verschlechterung. Durch Einschränkung der Atmung wird das Sauerstoffangebot von der arteriellen Seite vermindert, damit schreitet die Einschränkung des Sauerstoffverbrauchs weiter voran ("letale Schwelle").

Die Tatsache, daß das Gehirn schon auf einen Sauerstoffmangel reagiert, der im Hinblick auf die zerebrale Sauerstoffaufnahme noch nicht besteht, wird von Opitz, Schneider (1950) damit erklärt, daß bei gesunkenem venösen Sauerstoffpartialdruck, der Zeichen einer verminderten O₂-Spannung im Hirngewebe ist, ein physiologischer Reiz auf die Gehirnzellen ausgeübt wird, die ihrerseits Regelmechanismen in Gang setzen zur Verbesserung der O₂-Zufuhr. Bei Erreichen der Reaktionsschwelle macht sich dieser Mechanismus dadurch bemerkbar, daß sich die Gefäße dilatieren, obwohl der CO₂-Partialdruck weiter absinkt. Dadurch wird die Durchblutung und damit die Sauerstoffversorgung wieder verbessert.

Die Erklärung für das Absinken der venösen Sauerstoffspannung findet man einmal in der durch Hypokapnie bedingten großen AVD O₂ und zum zweiten in der Verschiebung der O₂-Bindungskurve des Hämoglobins. Je mehr CO₂ im Blut vorhanden ist, desto lockerer wird die Verbindung zwischen Hb und O₂, desto leichter wird molekularer Sauerstoff vom Oxyhämoglobin abgegeben (Bohr Effekt). Hypokapnie erschwert die O₂-Abgabe aus dem Blut, weil wegen der

niedrigen CO₂-Geweßsspannung die Verbindung zwischen Hb und O₂ fester wird. Es wird weniger leicht molekularer Sauerstoff aus dem Oxyhämoglobin abgegeben. Schon bei gleichbleibender Gehirndurchblutung würde dieser Effekt im Falle der Hypokapnie zu einer Verminderung des Sauerstoffdrucks in Gehirn und venösem Blut führen. Bei gleichzeitiger Verminderung der zerebralen Durchblutung wird die Senkung des p_vO₂ noch verstärkt (Hirsch 1969).

4.4.2. O₂-Verbrauch bei Hyperkapnie

Nach Noell, Schneider (1944), Kety, Schmidt (1948), Patterson u.a. (1952) und Fazekas u.a. (1961) wirkt sich eine Steigerung des arteriellen CO₂-Partialdrucks nicht auf den O₂-Verbrauch des Gehirns aus. Die schnell eintretenden nervösen Wirkungen sind weniger eine Folge des verminderten Sauerstoffverbrauchs als vielmehr ein Zeichen der toxischen Wirkung des CO₂ auf die Nervenzelle (Meyer, Gotoh, Tagaki 1961). Dafür spricht auch, daß die CO₂-bedingten EEG-Störungen sehr viel schneller reversibel sind, als die hypoxisch bedingten (Betz 1969).

Der Bohr Effekt bei Hyperkapnie wirkt sich so aus, daß durch die hohe Spannung der Geweßskohlensäure die Verbindung Hb-O gelockert wird und viel molekularer Sauerstoff im Blut vorhanden ist. Da gleichzeitig die Gehirndurchblutung vergrößert ist, kommt es zu

einer Verminderung der AVD O₂ und somit zu einer Steigerung der venösen Sauerstoffspannung, was bei den Versuchen ganz deutlich durch das hellrote venöse Blut bei den Blutentnahmen aus dem Sinus sagittalis sichtbar wurde. Gleichzeitig wird infolge der Mehrdurchblutung ein Abtransport der Gewebs-CO₂ erleichtert. Dadurch wird der Entwicklung einer Gewebsazidose entgegengewirkt.

4.5. Veränderung der zerebralen Durchblutung bei veränderten arteriellen CO₂-Partialdrucken

Unter Normalbedingungen (normaler paCO₂, normalen paO₂, mittlerer arterieller Blutdruck und normaler Hb-Gehalt) ist die Gehirndurchblutung sowohl beim Menschen als auch bei den Versuchstieren konstant (Opitz, Schneider 1950; Lassen 1959; Hirsch 1969). Sie ist, was die Sauerstoffversorgung anbetrifft, überschießend und kann bis zu 50 % der Norm gesenkt werden, ohne daß der O₂-Verbrauch des Gehirns vermindert wird (Nims, Lennox 1942; Noell, Schneider 1948).

Wie aus Untersuchungen von Harper (1965), Harper, Häggendal (1968) hervorgeht, wird die Regulierung der Gehirndurchblutung von mehreren Faktoren beeinflusst. Von der Gefäßseite durch Vasomotorik und Autoregulation, von der Gewebsseite durch Metabolite je nach Höhe des pO₂ im Gewebe (= pvO₂) und von der Blutseite durch Blutdruck, paCO₂ bzw. pH und paO₂.

In dieser Untersuchung wird nur eingegangen auf die arterielle CO₂-Spannung, da diese die ausgeprägtesten Wirkungen auf die zerebrale Durchblutung wegen der Empfindlichkeit der Gehirngefäße gegenüber Veränderungen des arteriellen CO₂-Partialdrucks haben. Nach Schieve, Wilson (1953) ist die Wirkung der CO₂-Spannung unabhängig von der Innervation der Gefäße. Zahlreiche Autoren (Fazekas, Bessmann u.a. 1953; Lassen 1959) zeigen auf, daß die CO₂-Wirkung auch bei lokalisierter Arteriosklerose voll erhalten bleibt, wenn man die jeweilige Ausgangslage berücksichtigt.

Verringert sich durch Hyperventilation die arterielle CO₂-Spannung, so sinkt die Durchblutung durch Vasokonstriktion ab und zwar bis zu 50 % der Norm. Dieser Bereich wird von vielen Autoren als Normbereich bezeichnet. Unterhalb dieser Grenze sprechen sie von Mangelbereich (Nims, Gibbs und Lennox 1942; Noell, Schneider 1944; Opitz, Schneider 1950).

Bei einem Anstieg der arteriellen CO₂-Spannung erhöht sich die zerebrale Durchblutung durch den vasodilatatorischen Einfluß des CO₂ auf die Gehirngefäße. Bei Inhalation eines Gasgemisches von 7 % CO₂ und 21 % O₂ steigt (nach Versuchen von Kety, Schmidt 1948) die zerebrale Durchblutung vom Normalwert 53 ccm/100 g · min auf 93 ccm/100 g · min,

also um 75 % an. Eine Beatmung mit 5 % CO₂-Anteil bewirkt (nach Lassen 1959) eine Gehirndurchblutungssteigerung um 50 %. Die Konzentrationswirkungskurve steigt steil an. Je größer die arterielle CO₂-Spannung, desto größer wird die zerebrale Durchblutung. In der Literatur ist kein Hinweis auf einen Grenzwert dieser Steigerung gegeben.

Bei normoxischer Hyperkapnie sieht man einen Durchblutungsanstieg sowohl in der weißen als auch in der grauen Substanz. Diese Erscheinung wird als "Luxus Perfusions-Syndrom" (Lassen 1966) bezeichnet. Das Gehirn wird übernormal durchblutet, macht aber keinen Gebrauch von dem Angebot, was sich in der kleinen AVD O₂ ausdrückt. Das hellrot aussehende venöse Blut ist übernormal mit Sauerstoff gesättigt.

5. Zusammenfassung

Aus den vorliegenden Versuchen geht hervor, daß eine Abhängigkeit besteht zwischen veränderten CO₂-Partialdrucken und der Sauerstoffausnutzung des Blutes. Die Sauerstoffausnutzung des Blutes ändert sich in umgekehrter Richtung wie die zerebrale Durchblutung und garantiert innerhalb eines bestimmten Bereichs die Konstanterhaltung der Sauerstoffversorgung des Gehirns. Die Beziehung zwischen dem arteriellen CO₂-Partialdruck und der AVD O₂ ist eine lineare. Die Beziehung zwischen dem paCO₂ und der Gehirndurchblutung ist nicht linear. Sie verläuft in Form einer einem Grenzwert zustrebenden Kurve. Bis zur Erreichung der Reaktionsschwelle, die gegeben ist durch den venösen Sauerstoffpartialdruck und bei ungefähr $p_{vO_2} = 28-25$ mmHg liegt, fällt die Konzentrationswirkungskurve steil ab. Von der Reaktionsschwelle an läuft sie asymptotisch einem Grenzwert zu, der in dem venösen Sauerstoffpartialdruck von 19 mmHg (Noell, Schneider 1944) gegeben ist. An diesem Punkt halten sich der vasokonstriktorische Einfluß der niedrigen CO₂-Spannung und der vasodilatatorische Einfluß der beginnenden Einschränkung der O₂-Versorgung (Notfallreaktion) die Waage.

Der Gesamtmechanismus zielt darauf, innerhalb größerer Schwankungen der arteriellen CO₂-Spannung

1. die Sauerstoffaufnahme des Gehirns konstant zu erhalten,
2. die Entstehung einer starken Gewebsalkalose bzw. -azidose zu verhindern.

Das geschieht dadurch, daß bei Abnahme des p_{aCO_2} die Abgabe des im Gehirngewebe produzierten CO₂ durch Minderdurchblutung verringert wird. Der venöse p_{CO_2} fällt weniger stark ab als der arterielle. Eine Gewebsalkalose wird vermindert. Bei Zunahme des arteriellen p_{CO_2} wird die Abgabe des im Gehirngewebe produzierten CO₂ durch vermehrte Durchblutung erleichtert, eine Gewebsazidose wird vermindert. Der venöse p_{CO_2} steigt weniger stark an als der arterielle.

Die EEG-Wirkungen bei Hypokapnie sind hauptsächlich in Bezug zu den geringen venösen Sauerstoffspannungen aufgetreten und sind hypoxische Wirkungen.

Die EEG-Wirkungen, die bei normoxischer Hyperkapnie gesehen wurden, sind hauptsächlich auf die schädliche Wirkung des CO₂ auf die Nervenzellen zurückzuführen.

Innerhalb des untersuchten Bereichs von $\text{paCO}_2 = 10 \text{ mmHg}$ bis $\text{paCO}_2 = 150 \text{ mmHg}$ ergaben sich nur EKG-Veränderungen bei der Beatmung mit dem Gasgemisch, wenn der O_2 -Anteil hypoxisch war. Die bei der Hypokapnie auftretende Verringerung der Sauerstoffaufnahme des Gehirns bei Werten von $\text{pvO}_2 = 19 \text{ mmHg}$ hatten keine auffälligen Auswirkungen auf das EKG.

Obwohl CO_2 das bisher stärkste Mittel zur Erhöhung der zerebralen Durchblutung ist, kommt es (nach Hirsch, Schneider 1968) als Therapeutikum wohl nicht in Frage; in Stadien, in denen die venöse Sauerstoffsättigung die kritische Schwelle erreicht hat (bei kritischem allgemeinen O_2 -Mangel), kann eine CO_2 -Gabe die Gehirndurchblutung nicht mehr anheben (Harper 1965; Häggendal 1969). Bei mäßigem allgemeinen Sauerstoffmangel kann durch die dilatatorische Wirkung des CO_2 eine Zugabe von CO_2 zur Einatemungsluft die O_2 -Versorgung verbessern (Bohr Effekt, bessere Durchblutung) und gleichzeitig die Gewebsazidose vermindern. Man muß jedoch auf die Grenzzone achten, bis zu der diese CO_2 -Gabe nützlich ist und bei deren Unterschreiten eine CO_2 -Gabe nur die Ödemgefahr erhöht.

Literaturverzeichnis

- AIZAWA, T.; TAGAKI, Y.; GOTOH F.: Cerebral circulation in cerebro-vascular disease, Wld. Neurol. 2, 635-648 (1961)
- BETZ, E.; KNEBEL, U.; NEUMANN, L.; NGUYEN-DUONG, H.: Effect of high Concentrations of CO₂ on cerebral metabolism and EEG-activity. In: Cerebral Blood Flow. pp. 219-221. Ed.: M. BROCK, C. FIESCHI, D.H. INGVAR, N.A. Lassen, K. SCHÜRMANN. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969
- CAIN, St.M.: An attempt to demonstrate cerebral anoxia during hyperventilation of anesthetized dogs. Am. J. Physiol. 204 (2), 323-326 (1963)
- CERVOS-NAVARRO, J.; HERRERA-GÜEMES, C., MATAKAS, F.: Blood flow in respiratory alkalosis. In Vorbereitung.
- DAVIS, H.; WALLACE, W.M.: EEG and subjective changes produced by standardized hyperventilation. Trans. Amer. neurol. Ass. 17, 139-143 (1941)
- DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, Basel, S. 61, 1968⁷
- DUSSER DE BARENNE, J.G.; McCULLOCH, W.S.; NIMS, L.F.: Changes in hydrogen ion concentration of the cerebral cortex. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 36, 462-464 (1937)
- FAZEKAS, J.F.; BESSMAN, A.N.: Coma mechanism. Amer. J. med. 15, 804-821 (1953)
- FAZEKAS, J.F.; McHENRY, L.C.; ALMAN, R.W.; SULLIVAN, J.F.: Cerebral haemodynamics during brief hyperventilation. Arch. Neurol. (Chic.) 4, 132-138 (1961)
- FLÜGEL, K.A.: Morphologische Variabilität des Hirnstrombildes unter Hyperventilation. Fortschritte d. Neurol.; Psychiat. u. ihrer Grenzgebiete 34, 296-303 (1966)
- GOTOH, F.; MEYER, J.S.; TAGAKI, Y.: Cerebral effects of hyperventilation in man. Arch. neurol. 12, 410-423 (1965)
- GRANHOLM, L.; LUKJANOWA, L.; SIESJÖ, B.K.: Evidence of cerebral hypoxia in pronounced hyperventilation. Scand. J. Lab. Clin. Invest. Suppl. 102, IV: C (1968)
- HARPER, A.M.: The inter-relationship between paCO₂ and blood pressure in the regulation of blood flow through the cerebral cortex. Acta neurol. scand. 14, 94 (1965)

- HARPER, A.M.; HÄGGENDAL, E.: Discussion and comments on autoregulation. Scand. J. clin. Lab. invest. 22, 102 (1968)
- HARPER, A.M.: Physiology of cerebral blood flow. Brit. J. Anesthes. 37, 225-235 (1965)
- HÄGGENDAL, E.; WINSÖ, J.: Influence of hypoxia on the reponse of CBF to hypocapnia. In: CBF - clinical and experimental results. pp. 70-74. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969
- HIRSCH, H.: Normale und pathologische Physiologie der Gehirndurchblutung. Aus: J. QUANDT: Die zerebralen Durchblutungsstörungen des Erwachsenenalters. Verlag Schattauer, 55-82 (1969)
- HIRSCH, H.; SCHNEIDER, M.: Durchblutung und Sauerstoffaufnahme des Gehirns. In: Handbuch der Neurochirurgie, Bd. 1/2, Verlag Springer, 451-459 (1968)
- JULICH, H.: Über Veränderungen der Hirndurchblutung beim Cor pulmonale. Acta Neurochir. Suppl. 7, 409-413 (1961)
- KETY, S.S.; SCHMIDT, C.F.: The effects of active and passive hyperventilation on CBF, cerebral oxygen consumption, cardiac output and blood pressure of normal man. J. clin. Invest. 25, 107-119 (1946)
- KETY, S.S.; SCHMIDT, C.F.: The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on CBF and cerebral oxygen consumption of normal young men. J. clin. Invest. 27, 476-492 (1948)
- KOGURE, K.; SCHEINBERG, P.; FUJISHIMA, M.: Effects of hypoxia on cerebral autoregulation. Am. J. Physiol. 219, 1393-1396 (1970)
- LAMISSE, F.; GAUTIER, J.; KIFFER, A.; ROUZAUD, M.: Les encéphalopathies respiratoires. A propos de 80 observations. Presse Med. 78, 1925-1928 (1970)
- LASSEN, N.A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol. Rev. 39, 183-238 (1959)
- LASSEN, N.A.: The luxury Perfusion Syndrom and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain. The Lancet 1966, S. 1113
- LENNOX, W.G.; GIBBS, F.A.; GIBBS, E.L.: Relationship of unconsciousness to CBF and to anoxemia. Arch. of Neur. 34, 1001 (1935)

- MEYER, J.S.; GOTOH, F.: Metabolic and electroencephalographic effects of hyperventilation. Experimental studies of brain oxygen and carbon dioxide tension, pH, EEG and blood flow during hyperventilation. Arch. Neurol. (Chic.) 3, 539-552 (1960)
- MEYER, J.S.; GOTOH, F.; TAGAKI, Y.: CO₂ narcosis. An experimental study. Neurology (Minneap.) 11, 524-537 (1961)
- MILLER, J.R.; LEDINGHAM, J.M.: Reduction of increased intracranial pressure. Comparison between hyperbasic oxygen and hyperventilation. Arch. Neurol. 24, 210-216 (1971)
- NAGENDRA, A.S.; KOHIYAR, F.N.: EEG in chronic pulmonary insufficiency. Neurol. India 16, 51-56 (1968)
- NOELL, W.; SCHNEIDER, M.: Über die Durchblutung und O₂-Versorgung des Gehirns. VI. Mitteilung: Der Einfluß der Hypoxämie und Anämie. Pflügers ges. Arch. 247, 553-575 (1944)
- NOELL, W.; SCHNEIDER, M.: Über die Durchblutung und O₂-Versorgung des Gehirns. III. Mitteilung: Die arteriovenöse O₂- und CO₂-Differenz. Pflügers Arch. ges. Physiol. 246, 207-249 (1942)
- NOELL, W.; SCHNEIDER, M.: IV. Mitteilung: Die Rolle der Kohlensäure. Pflügers Arch. 247, 514-527 (1944)
- NOELL, W.; SCHNEIDER, M.: VII. Mitteilung: Quantitative Angaben über Durchblutung und O₂-Versorgung des Gehirns. Pflügers Arch. 250, 35 (1948)
- NIMS, L.F.; GIBBS, E.L.; LENNOX, W.G.: Arterial and venous blood changes produced by altering arterial carbon dioxide. J. of Biol. Chem. 145, 189 (1942)
- OTOMO, E.; MIKOMI, R.: Clinical studies on the relationship of the EEG to pH and pCO₂ in arterial blood. Neurology (Minneap.) 15, 1063-1070 (1965)
- OPITZ, E.; SCHNEIDER, M.: Über die O₂-Versorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen. Ergebn. Physiol. 46, 126-260 (1950)
- PATTERSON, J.L.; HEYMAN, A.; BATTEY, L.L.; FERGUSON, R.W.: Threshold of response of cerebral vessels of man to increase in blood carbon dioxide. J. clin. Invest. 34, 1857-1864 (1955)
- PATTERSON, J.L.; HEYMAN, A.; DUKE, T.: Cerebral circulation and metabolism in chronic pulmonary emphysema with observations on the effects of inhalation of oxygen. Amer. J. Med. 12, 383-387 (1952)

- SCHAERTLIN, C.E.: Polarographische Messung der O₂-Spannung im Hirnblut bei Hypoxie. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 19, 255-262 (1961)
- SCHIEVE, J.P.; WILSON, W.P.: The changes in cerebral vascular resistance of man in experimental alkalosis and acidosis. *J. clin. Invest.* 32, 33-38 (1953)
- SØRENSEN, S.C.: Arterial pCO₂ in cats calculated from gas tensions in subcutaneous pockets. *Resp. physiol.* 3, 261 (1967)
- SWANSON, A.W.; STAVNEY, L.S.; PLUM, F.: Effects of blood pH and carbon dioxide on cerebral electrical activity. *Neurology (Minneapolis)* 8, 787-792 (1958)
- WOLLMAN, H.; SMITH, Th.C.; STEPHEN, G.; COLTON, E.T. III; GLEATON, H.G.; ALEXANDER, S.C.: Effects of extremes of respiratory and metabolic alkalosis on CBF in man. *J. appl. Physiol.* 24, 60 (1968)
- WÜLLENWEBER, R.: Beobachtungen über den Einfluß der Atmung auf die lokale Hirndurchblutung des Menschen. *Acta Neurochir.* 13, 506-516 (1965)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv. Doz.
Dr. F. Matakas für die Überlassung des Themas
und für seine Anregung und Hilfe bei der Durch-
führung der Arbeit danken.

L e b e n s l a u f

Am 3. Mai 1943 wurde ich als zweites Kind des Ingenieurs Alfred Sieber und seiner Frau Elfriede geb. Hinz in Berlin geboren.

In Hildesheim besuchte ich von 1949 bis 1954 die Volksschule, von 1954 bis 1960 das neusprachliche Gymnasium, von 1960 bis 1963 das Wirtschaftsgymnasium, an dem ich im Februar 1963 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1963 studierte ich Zahnmedizin an der Universität München und vom Wintersemester 1963/64 an in der Freien Universität Berlin.

Am 4. April 1966 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung und am 2. August 1969 das Staatsexamen. Die Bestallung als Zahnärztin wurde mir am 19. August 1969 erteilt.

Vom 1. Oktober 1969 bis 31. Juli 1970 arbeitete ich bei einem Zahnarzt, Facharzt für Kieferorthopädie. Vom 15. August 1970 bis heute bin ich bei einem Zahnarzt als Assistentin beschäftigt.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

